

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-048837
(43)Date of publication of application : 21.02.2003

(51)Int.Cl. A61K 31/575
A61P 3/10
C07J 9/00

(21)Application number : 2001-235747 (71)Applicant : INST OF PHYSICAL & CHEMICAL
RES
JAPAN SCIENCE & TECHNOLOGY
CORP
SUZUKI KUNIO
(22)Date of filing : 03.08.2001 (72)Inventor : SUZUKI KUNIO
HIRATA KOJI
KONNO RIE
TANAKA YOSHIKAZU

(54) HYPOGLYCEMIC AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a hypoglycemic agent.

SOLUTION: This hypoglycemic agent comprises as the active ingredient a compound selected from the group consisting of 24-alkylcholestan-3-one and 24-alkylcholesten-3-one (e.g. 24-alkylcholestan-3-one, 24-alkylcholestomonoen-3-one, 24-alkylcholestodien-3-one, 24-alkylcholestotrien-3-one, 24-alkylcholestoteraen-3-one, preferably 5-campesten-3-one).

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 03.08.2001

[Date of sending the examiner's decision of
rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-48837

(P2003-48837A)

(43)公開日 平成15年2月21日 (2003.2.21)

(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 K 31/575
A 6 1 P 3/10
C 0 7 J 9/00

識別記号

F I
A 6 1 K 31/575
A 6 1 P 3/10
C 0 7 J 9/00

テ-マート^{*}(参考)
4 C 0 8 6
4 C 0 9 1

審査請求 有 請求項の数5 OL (全 9 頁)

(21)出願番号

特願2001-235747(P2001-235747)

(22)出願日

平成13年8月3日(2001.8.3)

(71)出願人 000006792

理化学研究所
埼玉県和光市広沢2番1号

(71)出願人 396020800

科学技術振興事業団
埼玉県川口市本町4丁目1番8号

(71)出願人 597155712

鈴木 邦夫
埼玉県鶴ヶ島市五味ヶ谷1238-8

(74)代理人 100092635

弁理士 塩澤 寿夫 (外2名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 血糖降下剤

(57)【要約】

【課題】 血糖降下剤を提供する。

【解決手段】 24-アルキルコレスタン-3-オン及び24-アルキルコレステン-3-オンからなる群から選ばれる化合物(例えば24-アルキルコレスタン-3-オン、24-アルキルコレストモノエン-3-オン、24-アルキルコレストジエン-3-オン、24-アルキルコレストトリエン-3-オン、又は24-アルキルコレストテトラエン-3-オン、好ましくは5-カンペステン-3-オン)を有効成分として含む血糖降下剤。

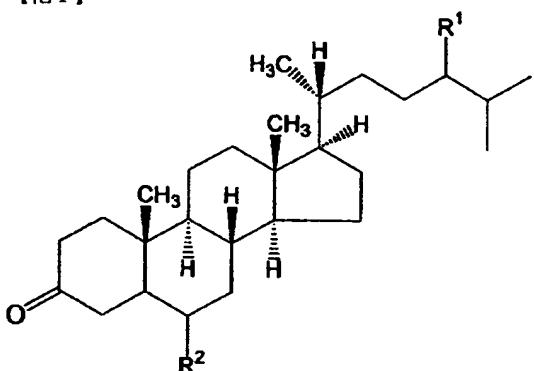
【特許請求の範囲】

【請求項1】 24-アルキルコレスタン-3-オン及び24-アルキルコレステン-3-オンからなる群から選ばれる化合物を有効成分として含む血糖降下剤。

【請求項2】 化合物が24-アルキルコレスタン-3-オン、24-アルキルコレストモノエン-3-オン、24-アルキルコレストジエン-3-オン、24-アルキルコレストリエン-3-オン、及び24-アルキルコレストテトラエン-3-オンからなる群から選ばれる請求項1に記載の血糖降下剤。

【請求項3】 化合物が下記の一般式(I):

【化1】



(式中、R¹は低級アルキル基を示し；R²は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又はオキソ基を示し；1、4、5、6、7、8、8(14)、9(11)、11、14、15、16、22、23、24、25及び／又は25(27)位に1ないし4個の二重結合を有していてもよい)で表される化合物である請求項1に記載の血糖降下剤。

【請求項4】 化合物が5-カンペステン-3-オンである請求項1に記載の血糖降下剤。

【請求項5】 2型糖尿病における高血糖の改善に用いる請求項1ないし4のいずれか1項に記載の血糖降下剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は糖尿病の治療などに有用な血糖降下剤に関するものである。

【0002】 糖尿病は膵臓のインスリンの分泌不全ないし作用不全の結果生じる糖、蛋白、脂質の代謝異常であり、多飲、多尿、体重減少などの症状を呈し、長期に持続すると網膜症、腎症、神経障害、心筋梗塞、脳梗塞などの重篤な障害を生ずる。糖尿病の患者数は世界的に増加の傾向にあり、我が国では1990年代に数百万を数え、40歳以上の成人の5～10%を占める。このうちインスリンの分泌の極端な欠乏ないし停止により25歳以下の若年者に多発する1型（インスリン依存性）糖尿病は全患者の3%以下であり、殆どはインスリンの分泌不足と作用不全に基づく2型（インスリン非依存性）糖尿病である。

【0003】 2型糖尿病の原因は単一ではなく、遺伝的素因と過食、肥満、運動不足などの環境因子が加わってインスリンの相対的な不足と作用の低下（インスリン抵抗性）が起り、その結果、高血糖、ケトン血症、高脂血症を引き起こし、糖尿病が顕在化すると考えられている。高血糖は結果であるばかりでなく、糖尿病の一層の悪化（グルコース毒性）の原因ともなり、また最近の研究では血中遊離脂肪酸の増加も悪化（脂肪毒性）の原因と考えられている。しかしながら、我が国における最近の調査によると肥満も高脂血症も伴わない2型糖尿病は約30%を占め、いまだ真の発病機序は不明である（上田量也、他：肥満研究、Vol. 6 (No. 3), p. 4-7, 2000）。

【0004】 2型糖尿病の治療にはインスリン製剤と経口血糖降下薬が用いられる。このうちインスリン製剤は高血糖やケトーシスを併発した例に用いられるが、注射による投与であり、投与量、投与回数の決定に難点がある。2型糖尿病に通常用いられている経口血糖降下薬にはスルホニル尿素系剤、チアゾリジン誘導体系剤、ピグアニド系剤およびアルファ・グルコシダーゼ阻害剤がある。このうちスルホニル尿素系剤は低血糖を起こす危険性があり、チアゾリジン誘導体系剤は肝臓障害の危険性があり、ピグアニド系剤は乳酸アシドーシスの危険性があり、アルファ・グルコシダーゼ阻害薬は消化管の副作用が多くみられる。またこれらの薬剤は血中グルコースの低下を目的とした薬剤であり、もう一方の原因と考えられている血中遊離脂肪酸を抑える効果はチアゾリジン誘導体系剤を除いてない。従ってこれまでの薬剤は投与法、副作用あるいは効果の観点からはいまだ満足すべき医薬とは言えず、副作用が少なく、安全でかつ投与が容易な薬剤が求められている。

【0005】 一方、24-アルキルコレスタン-3-オンおよび24-アルキルコレステン-3-オンは抗肥満剤及び脂質代謝改善剤として有用であることが知られている（特開平11-193296号公報）。上記刊行物には、上記化合物を脂質代謝の異常を伴う疾患に適用できること、及び脂質代謝の異常を伴う疾患には、脂質代謝の異常に起因する高脂血症や脂肪肝などの疾患のほか、動脈硬化、高血圧症、糖尿病、痛風があることが示されている（公報第16段落）。しかしながら、この刊行物には上記化合物が血糖降下作用を有することについて何ら示唆ないし教示がない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】 本発明の課題は、糖尿病の治療に有用な安全性の高い血糖降下剤を提供することにある。特に、肥満や脂質代謝異常を必ずしも伴わない2型糖尿病において血糖降下作用を発揮できる血糖降下剤を提供することが本発明の課題である。本発明者らは上記の課題を解決すべく銳意研究を行った結果、24-アルキルコレスタン-3-オ

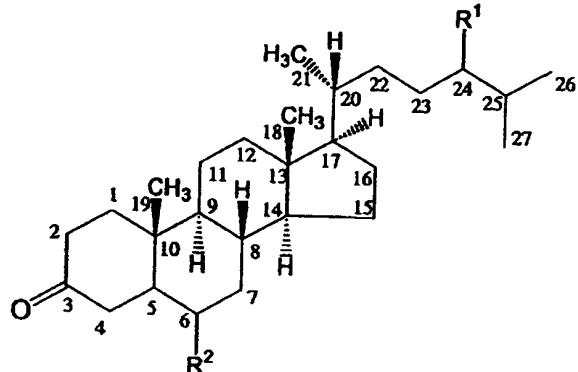
ン又は24-アルキルコレステン-3-オンが顯著な血糖低下作用を有しており、しかも低血糖や下痢などの副作用を伴わないことを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

【0007】すなわち、本発明は、24-アルキルコレステン-3-オン及び24-アルキルコレステン-3-オンからなる群から選ばれる化合物を有効成分として含む血糖降下剤を提供するものである。この発明の好ましい態様に上*

* すれば、化合物が24-アルキルコレスタン-3-オン、24-アルキルコレストモノエン-3-オン、24-アルキルコレステジエン-3-オン、24-アルキルコレストリエン-3-オン、及び24-アルキルコレストテトラエン-3-オンからなる群から選ばれる上記の血糖降下剤が提供される。

【0008】さらに好ましい態様では、化合物が下記の一般式(I)：

〔化2〕



(式中、R¹は低級アルキル基を示し；R²は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又はオキソ基を示し；1、4、5、6、7、8、8(14)、9(11)、11、14、15、16、22、23、24、25及び／又は25(27)位に1ないし4個の二重結合を有していてもよい)で表される化合物である上記の血糖降下剤、及び化合物が5-カンペステン-3-オンである上記の血糖降下剤が提供される。本発明の血糖降下剤は糖尿病における高血糖の改善のために用いることができ、好ましくは2型糖尿病における高血糖の改善に用いることができる。また、本発明の血糖降下剤は、尿糖の低下作用を有しており、血糖降下とともに尿糖低下のために用いることもできる。

【0009】別の観点からは、ヒトを含む哺乳類動物における高血糖の改善方法であって、24-アルキルコレスタン-3-オン及び24-アルキルコレステン-3-オンからなる群から選ばれる化合物の有効量を該動物に投与する工程を含む方法が提供される。この方法の好ましい態様では、該高血糖が2型糖尿病に起因する高血糖である上記方法が提供される。

[0010]

【発明の実施の形態】本発明の血糖降下剤の有効成分は、24-アルキルコレスタン-3-オン及び24-アルキルコレステン-3-オンからなる群から選ばれる。24-アルキルコレスタン-3-オンに存在する二重結合の数は特に限定されないが、好ましくは1ないし4個であり、好ましい化合物は24-アルキルコレストモノエン-3-オン、24-アルキルコレストジエン-3-オン、24-アルキルコレストトリエン-3-オン、及び24-アルキルコレストテトラエン-3-オンからなる群から選ばれる。さらに好ましい化合物は、1ないし3個、より好ましくは1又は2個の二重結合

合を任意の位置に含んでいてもよい。環内に存在する二重結合の数は好ましくは1ないし3個、好ましくは1又は2個であり、2個以上の二重結合が存在する場合にはそれらは共役していてもよい。

【0011】より具体的には、24-アルキルコレスト-4-エン-3-オン、24-アルキルコレスト-5-エン-3-オン、24-アルキルコレスト-6-エン-3-オン、24-アルキルコレスト-7-エン-3-オン、24-アルキルコレスト-8-エン-3-オン、24-アルキルコレスト-9(11)-エン-3-オン、24-アルキルコレスト-14-エン-3-オン、24-アルキルコレスト-4,6-ジエン-3-オン、24-アルキルコレスト-5,7-ジエン-3-オン、24-アルキルコレスト-5,8-ジエン-3-オン、24-アルキルコレスト-5,9(11)-ジエン-3-オン、24-アルキルコレスト-8,14-ジエン-3-オン、24-アルキルコレスト-1,4,6-トリエン-3-オン、24-アルキルコレスト-4,22-ジエン-3-オン、24-アルキルコレスト-5,22-ジエン-3-オン、24-アルキルコレスト-7,22-ジエン-3-オン、24-アルキルコレスト-8,22-ジエン-3-オン、24-アルキルコレスト-8(1)

30

40 4), 22-ジエン-3-オン、24-アルキルコレスト-9(11), 22-ジエン-3-オン、24-アルキルコレスト-14, 22-ジエン-3-オン、24-アルキルコレスト-4, 6, 22-トリエン-3-オン、24-アルキルコレスト-5, 7, 22-トリエン-3-オン、24-アルキルコレスト-5, 8, 22-トリエン-3-オン、24-アルキルコレスト-5, 9(11), 22-トリエン-3-オン、24-アルキルコレスト-8, 14, 22-トリエン-3-オン、24-アルキルコレスト-1, 4, 6, 22-テトラエン-3-オン、24-アルキルコレスト-5, 25(27)-ジエン-3-オン、24-アルキルコレスト-7, 16, 25-トリエン-3-オン、24-アルキルコレスト-8, 24-ジエン-3-オン、24-アルキルコレスト-9(11), 24-ジエン

-3-オン、又は5 β -24-アルキルコレスタン-3-オンなどを用いることができる。

【0012】さらに好ましい化合物としては、上記式(I)の化合物を用いることができる。式(I)において、R'は低級アルキル基を示す。低級アルキル基としては、例えば、炭素数1ないし4個、好ましくは炭素数1ないし3個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基を用いることができる。例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基などを用いることができる。これらのうち、メチル基又はエチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。R'は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、又はオキソ基(=O)を示す。ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれを用いてもよいが、臭素原子を用いることが好ましい。

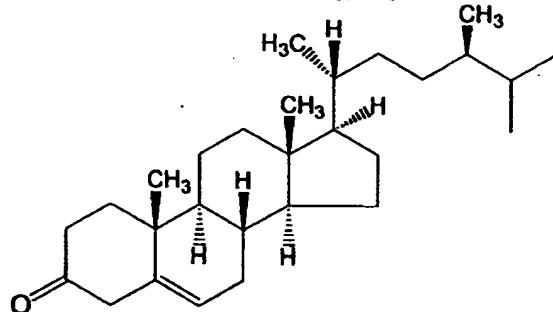
【0013】上記式(I)において、1、4、5、6、7、8(14)、9(11)、11、14、15、16、22、23、24、25及び/又は25(27)位に1ないし4個の二重結合を有していてもよい。もっとも、隣接した部位に二重結合が存在することではなく、5-6位の炭素原子間に二重結合が存在する場合には4-5位、及び6-7位の炭素原子間に二重結合が存在し得ないことは当業者に自明である。これららのうち、5-6位の結合が二重結合であることが好ま*

* しく、5-6位の結合が二重結合であり、他の結合が単結合であることが好ましく、5-6位の結合が二重結合であり、R'が水素原子であり、かつ他の結合が単結合である場合がより好ましい。最も好ましいのは、R'がメチル基又はエチル基であり、R'が水素原子であり、5-6位の結合が二重結合であり、かつ他の結合が単結合である場合である。

【0014】24-アルキルコレスタン-3-オン又は24-アルキルコレステン-3-オンには不斉炭素が存在しているが、そ(れら)の不斉炭素の立体配置は特に限定されず、S-又はR-配置(α 位又は β 位と呼ぶ場合もある)のいずれであってもよい。上記の式(I)において特に立体が明記されている炭素原子についてはその立体配置であることが好ましい。本発明の血糖降下剤に特に好適な有効成分として5-シトステン-3-オン(24-ethylcholest-5-en-3-one)又は5-カンペステン-3-オン(24-methylcholest-5-en-3-one)を挙げることができ、最も好ましい有効成分として5-カンペステン-3-オンを挙げることができるが、本発明の血糖降下剤の有効成分はこれらの化合物に限定されることはない。

【0015】

【化3】



【0016】24-アルキルコレスタン-3-オン又は24-アルキルコレステン-3-オンは、例えばコレスタン-3-オン又はコレステン-3-オンなどの公知の製造方法に準じて、当業者に容易に製造することができる。例えば、式(I)で表される化合物の代表的化合物である5-シトステン-3-オンの製造方法は Parish らの文献 (Parish, E. J., et al., Synthetic Communications, 22(19), pp. 2839-2847, 1992) に具体的に説明されており、あるいは β -シトステロールを出発原料として Cheng らの方法 (Cheng, Y.S., et al., Synthesis 1980, 223) に従って容易に製造することもできる。また、5-カンペステン-3-オンはカンペステロールから清水らの方法 (特願平11-205889号公報) に従って合成できる。従って、これらの刊行物に記載された方法により、あるいはこれらの方法を参考しつつ必要に応じて反応条件や反応試薬などに適宜の改変又は修飾を加えることにより、24-アルキルコレスタン-3-オン又は24-アルキルコレステン-3-オンを製造できることは当業者に容易に理解されよう。なお、

24-アルキルコレスタン-3-オン又は24-アルキルコレステン-3-オン、好ましくは式(I)で表される化合物の製造方法は化学的な合成方法に限定されることはなく、微生物等を培養することによって生物学的に製造してもよいし、あるいは微生物由来の酵素を用いて製造してもよい。

【0017】本発明の血糖降下剤は24-アルキルコレスタン-3-オン及び24-アルキルコレステン-3-オンからなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を含むことを特徴としており、血糖降下剤として用いることができる。本発明の血糖降下剤は、糖尿病など高血糖を呈する病態に適用することができ、高血糖の状態を速やかに改善して正常な血糖値まで低下させる作用を有している。本発明の血糖降下剤の適用対象となる高血糖の病態の原因は特に限定されないが、高血糖の原因としては、糖尿病によるもののほか、薬剤の副作用によるもの(例えば副腎皮質ホルモン剤、 β ブロッカー、降圧利尿剤、カルシウム拮抗剤など)、膵臓障害、慢性肝疾患、内分泌疾

患、脳圧亢進状態、肥満症、過食、アルコール過飲、胃切除後の食餌性高血糖、感染症などの発熱性疾患、一酸化炭素中毒、急性ストレス（心筋梗塞や脳血栓など）などによるものがある。本発明の血糖降下剤の好ましい適用対象は糖尿病による高血糖の病態であり、特に好ましい適用対象は2型糖尿病による高血糖である。

【0018】本発明の血糖降下剤としては、24-アルキルコレスタン-3-オン及び24-アルキルコレステン-3-オンからなる群から選ばれる化合物自体を用いてもよいが、通常は製剤学的に許容される製剤用添加物を用いて医薬組成物の形態で用いることが好ましい。本発明の血糖降下剤は経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤などを挙げることができ、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤などを挙げることができるが、本発明の血糖降下剤の形態はこれらに限定されることはない。本発明の血糖降下剤の投与量は患者の年齢、症状、及び投与経路などの条件に応じて適宜増減されるべきであるが、一般的には、成人一日あたり1mgから5,000mg程度の範囲である。

【0019】本発明の血糖降下剤の製造に用いられる製剤用添加物の種類は特に限定されず、当業者が適宜選択可能である。例えば、賦形剤、結合剤、滑沢剤、分散剤、懸濁剤、乳化剤、緩衝剤、抗酸化剤、防腐剤、等張化剤、pH調節剤、溶解剤、安定化剤などを用いることができ、これらの目的で使用される個々の具体的な成分は当業者に周知されている。本発明の血糖降下剤の有効成分である24-アルキルコレスタン-3-オン及び24-アルキルコレステン-3-オンからなる群から選ばれる化合物は親油性であり、ゴマ油、ダイズ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などの天然食用油や、パナセードなどの中鎖脂肪酸トリグリセリドなどの油性媒体中に溶解して経口投与することができる。このような場合、有効成分を含む油性溶液をカプセル内に封入して経口投与することが好ましいが、この技術は当業者に周知であり、かつ慣用の技術である。

【0020】

【実施例】以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

A. 実験方法

(1) 実験材料

24-アルキルコレステン-3-オンとして5-カンペステン-3-オンを合成した。5-カンペステン-3-はカンペステロール（タマ生化学株式会社製、純度98%以上）を出発原料として、清水らの方法（清水猛、ほか、ステロイドの合成方法、特願平11-205889号公報）に従って合成した。

【0021】(2) 実験動物および飼育条件

6週齢の2型糖尿病モデル動物であり糖尿病発病遺伝子(db)をホモに持つC57BL db/dbマウス（雄）を1群10匹として3群設けた。またdb遺伝子をヘテロに持つ正常なC57BL db/+mマウス（雄）を1群（10匹）置いて対照群とした。動物はマウス用プラスチックケージに1ケージ当たり5匹ずつ飼育した。飼育条件は温度24±1°C、相対湿度55±5%および明暗12時間交替で行い、ケージおよび床敷は週1回交換し、水は自由摂取させた。

(3) 実験飼料

マウス用飼料CMF（オリエンタル酵母工業株式会社製）を基礎飼料とし、これに5-カンペステン-3-オンを0.1%および0.3%に混合して実験飼料とした。これらの飼料は給餌まで4°Cに保管した。

【0022】(4) 実験群

以下の4実験群を設け、3ヶ月間観察した。

第1群：対照群1（db/+m、正常マウス）

第2群：対照群2（db/db、2型糖尿病マウス）

第3群：葉物投与群1（db/db、5-カンペステン-3-オン0.1%混餌）

第4群：葉物投与群2（db/db、5-カンペステン-3-オン0.3%混餌）

飼料は第1群および第4群には自由摂取させ、第2群および第3群には第4群の摂食量に一致させたペア・フェッド方式で与えた。

【0023】(5) 測定方法

経時に体重を測定した。血糖値は7週齢から17週齢まで2週間に毎に飼料、飲水ともに自由摂取の状態で午前10時～12時に眼窩静脈叢よりキャピラリーガラスを用いて採血し、グルコース-CIIテストワコー（和光純薬工業株式会社製）により測定した。尿性状は尿試験紙（ウェリース-TB、テルモ株式会社製）を用いて尿糖を測定し、+以上を陽性と判定した。経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)は飼育最終時（19週齢）に、前夜から16時間絶食させた動物にグルコースを2g/kgに経口投与し、0、60および120分後に眼窩静脈叢よりキャピラリーガラスを用いて採血し、血糖を測定した。

【0024】動物の観察は毎日行い、飼育終了後（19週齢）に動物を炭酸ガス吸入により殺し、腹部下大静脈より採血して血漿を分離した。屠体は剖検し、脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣について肉眼的に観察し、重量を測定した。血漿中のトリグリセライド、総コレステロール、リン脂質および遊離脂肪酸は和光純薬工業株式会社製のトリグリセライド-Eテストワコー、コレステロール-Eテストワコー、リン脂質CテストワコーおよびNEFA Cテストワコーをそれぞれ用いて測定した。得られた数値は各群の平均値と標準誤差を求め、t-検定により有意差を検定した。

【0025】B. 実験結果

(1) 血糖値の推移

各群の血糖値の推移を図1に示す。正常動物である第1

群の血糖値は130-160 mg/dlの間の値で低く推移した。これに対し、2型糖尿病モデルである第2群は270mg/dl(7週齢)から720 mg/dl(17週齢)まで直線的に増加した。2型糖尿病モデルマウスに5-カンペステン-3-オノンを0.3%に混餌投与した第4群の血糖値は、初期値270 mg/dl(7週齢)から有意な増加をすることなく、ほぼ一定に推移し、9週齢以降いずれの測定時点においても対照群(第2群)に比べて有意な低値を示した。5-カンペステン-3-オノンを0.1%に混餌投与した第3群の血糖値は9週齢、11週齢に対照群(第2群)に対して増減がみられたが、17週齢には低値となった。

となり、第3群よりも低値を示した。

(3)尿糖

表1に示すように、正常マウス(第1群)は17週齢に1例(10%)のみ陽性がみられた他は、期間中すべて陰性であった。これに対して2型糖尿病マウスである第2群の尿糖は7週齢で56%の陽性率から9週齢には全例陽性(100%)となり、以後、期間中100%の陽性率を維持した。また尿糖の濃度もほとんどが+++ (2,000 mg/dl)以上を示した。5-カンペステン-3-オノンを0.1%に混餌投与した第3群の尿糖は7週齢で63%の陽性率から13週齢には100%陽性となり、全例陽性になる時期が遅延した。一方、5-カンペステン-3-オノンを0.3%に混餌投与した第4群の尿糖の陽性率は14%-70%で増減していたが、全例陽性には至らなかった。またこの群の尿糖陽性の強さは約半数が+(150 mg/dl)および++(500 mg/dl)であり、対照群(第2群)に比べて低かった。

【0026】

【表1】

【0026】(2)経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)
OGTTの結果を図2に示す。第2群の血糖曲線は0分654mg/dl、60分802mg/dl、120分655mg/dlであり、正常マウス(第1群)に比べて著しい高値を示した。これに対し第3群では0分497mg/dl、60分703mg/dl、120分558mg/dlであり、すべての時点で第2群より有意に低かった。第4群の0分値は282mg/dlで第2群の1/2以下であり、60分値は第3群とほぼ同値となったが、120分値では440mg/dl

对照群2 (db/db)		阳性率 (%)	
通检	期间 (週)	机体	- + ++ +++
7	0	9	4 0 1 1 3
9	2	8	0 0 2 2 4
11	4	10	0 0 0 0 10
13	6	10	0 0 1 0 9
15	8	10	0 0 0 0 10
17	10	10	0 0 0 0 10

19週齢の体重は図3に示すように、2型糖尿病モデルマウスは正常マウス（第1群）に比べ肥満がみられた。5-カンペステン-3-オン0.3%混餌投与群（第4群）の体重は対照群（第2群）より有意に大きかった。これは他の糖尿病治療薬チアゾリジン誘導体系剤の作用と同じように、5-カンペステン-3-オンによってインスリン抵抗性が改善された結果、インスリンによる体脂肪の蓄積が亢進したものと考えられる。

【0029】(5)剖検所見

脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎の剖検では、2型糖尿病マウス（第2群、第3群及び第4群）に脂肪肝の様相を呈しているものが散見されたほかは、特に異常は認められなかった。2型糖尿病マウスは繁殖不能であり、精巣重量は正常マウス（第1群）の50-60%

被檢投手群2 (db/db, 0.3%差額)		週齡	投與期間 (週)	總體		- 土		++		陽性率 (%)	
數量	率			-	+	++	+++	++	+++	++	+++
7	0	7	6	0	0	0	1	14			
9	2	5	4	0	0	1	0	20			
11	4	8	2	1	0	2	3	63			
13	6	10	5	0	1	2	2	50			
15	8	9	4	1	1	1	2	44			
17	10	10	1	2	3	1	3	70			

通貨	外債構成(%)				外債償還額(億円)				外債率 (%)
	短期債	中期債	長期債	合計	-	土	+	++	
7	0	8	2	1	1	0	4	63	
9	2	7	1	2	0	2	2	57	
11	4	9	1	0	1	0	7	89	
13	6	9	0	0	0	0	9	100	
15	8	9	0	0	0	1	8	100	
17	10	9	0	0	1	0	8	100	

程度と少ないが、5-カンペステン-3-オン0.3%混餌投与群（第4群）の精巣重量（絶対重量）は正常マウス（第1群）の85%であった。

〔0030〕(6)一般狀態

実験期間中の各群の一般状態には体重の差を除いて特に異常は認められず、下痢などの所見も認められなかつた。2型糖尿病マウスは正常マウス（第1群）に比べ多尿傾向であった。

[0031]

【発明の効果】本発明の血糖降下剤は糖尿病などにおける高血糖の改善のために用いることができ、低血糖や下痢などの副作用を伴わない安全な医薬として使用できる。

【図面の簡単な説明】

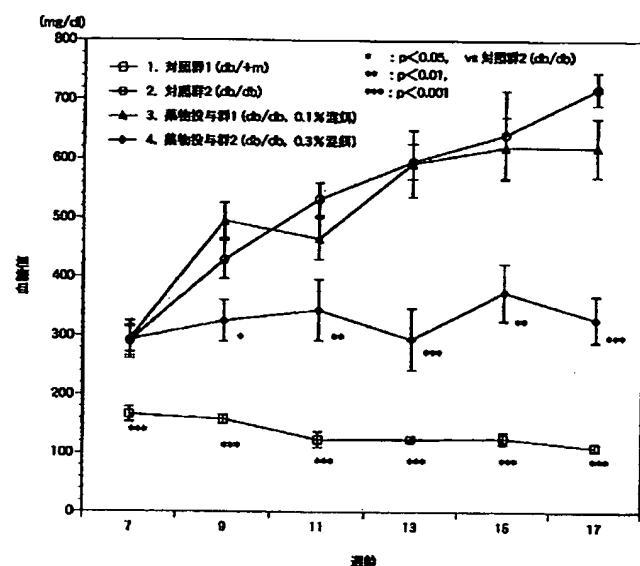
【図1】 試験例における各群動物の血糖値の変化を示す

した図である。

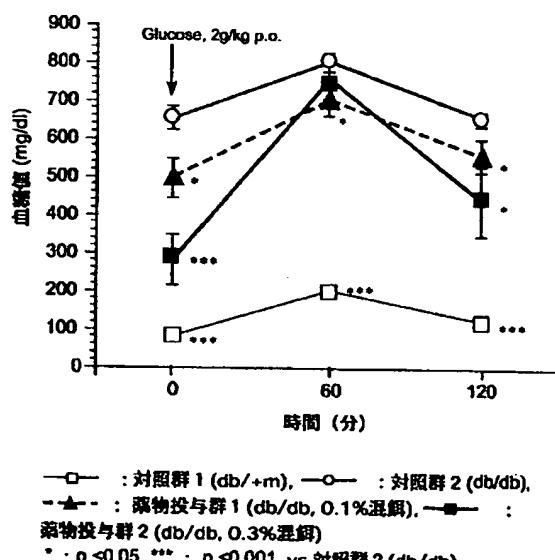
【図2】 試験例における各群動物（19週齢）の経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を示した図である。

* 【図3】 試験例における各群動物（19週齢）の体重を示した図である。

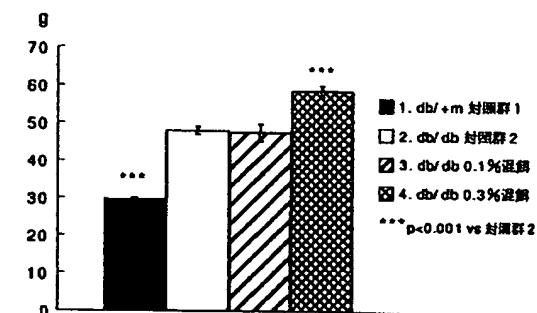
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 鈴木 邦夫

埼玉県鶴ヶ島市五味ヶ谷1238-8

(72)発明者 平田 宏司

埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所
内

(9)

特開2003-48837

(72) 発明者 今野 里恵
埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所
内

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 DA11 MA01 MA04
NA14 ZC35
4C091 AA01 BB01 CC01 DD01 EE07
FF01 FF04 FF13 FF14 GG01
HH01 JJ03 KK01 LL01 MM03
NN01 PA02 PA05 PB04 QQ01

(72) 発明者 田中 美和
埼玉県和光市広沢2番1号 理化学研究所
内